▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RXULTI 0,25 mg filmomhulde tabletten
RXULTI 0,5 mg filmomhulde tabletten
RXULTI 1 mg filmomhulde tabletten
RXULTI 2 mg filmomhulde tabletten
RXULTI 3 mg filmomhulde tabletten
RXULTI 4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

RXULTI 0,25 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 0,25 mg brexpiprazol.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 45,8 mg lactose (als monohydraat).

RXULTI 0,5 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg brexpiprazol.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 45,5 mg lactose (als monohydraat).

RXULTI 1 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg brexpiprazol.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 45,0 mg lactose (als monohydraat).

RXULTI 2 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg brexpiprazol.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 44,1 mg lactose (als monohydraat).

RXULTI 3 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg brexpiprazol.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 43,1 mg lactose (als monohydraat).

RXULTI 4 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg brexpiprazol.
Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet bevat ongeveer 42,2 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

RXULTI 0,25 mg filmomhulde tabletten
Lichtbruin, rond, 6 mm in diameter, ondiep convex en met schuine rand, gegraveerd met BRX en 0.25 aan één zijde.

RXULTI 0,5 mg filmomhulde tabletten
Lichtoranje, rond, 6 mm in diameter, ondiep convex en met schuine rand, gegraveerd met BRX en 0.5 aan één zijde.

RXULTI 1 mg filmomhulde tabletten
Lichtgeel, rond, 6 mm in diameter, ondiep convex en met schuine rand, gegraveerd met BRX en 1 aan één zijde.

RXULTI 2 mg filmomhulde tabletten
Lichtgroen, rond, 6 mm in diameter, ondiep convex en met schuine rand, gegraveerd met BRX en 2 aan één zijde.

RXULTI 3 mg filmomhulde tabletten
Lichtpaars, rond, 6 mm in diameter, ondiep convex en met schuine rand, gegraveerd met BRX en 3 aan één zijde.

RXULTI 4 mg filmomhulde tabletten
Wit, rond, 6 mm in diameter, ondiep convex en met schuine rand, gegraveerd met BRX en 4 aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RXULTI is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering van brexpiprazol is 1 mg eenmaal daags op dag 1 tot en met 4.
Het aanbevolen streefdosisbereik is 2 mg tot 4 mg eenmaal daags.
Op basis van de klinische respons van de patiënt en de verdraagbaarheid kan de dosis brexpiprazol geleidelijk worden opgebouwd naar 2 mg eenmaal daags op dag 5 tot en met dag 7 en daarna tot 4 mg op dag 8.
De maximale aanbevolen dagelijkse dosis is 4 mg.

Van andere antipsychotica overgaan op brexpiprazol
Bij het overgaan van andere antipsychotica op brexpiprazol dient geleidelijk kruislings op- en afbouwen te worden overwogen, met taperen van de eerdere behandeling terwijl de behandeling met brexpiprazol wordt ingesteld.

Van brexpiprazol overgaan op andere antipsychotica
Bij het overgaan van brexpiprazol op andere antipsychotica hoeven de betrokken geneesmiddelen niet geleidelijk kruislings te worden op- en afgebouwd. Het nieuwe antipsychoticum dient in zijn laagste dosis te worden ingesteld terwijl met brexpiprazol wordt gestopt. Er dient rekening mee te worden gehouden dat de plasmaconcentratie van brexpiprazol geleidelijk zal afnemen en in 1 tot 2 weken volledig uitgespoeld zal zijn.

Speciale populaties

Ouderen
De veiligheid en werkzaamheid van brexpiprazol bij de behandeling van schizofrenie bij patiënten van 65 jaar en ouder zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4 en 5.2). Het is niet mogelijk om voor deze populatie aanbevelingen te doen over een minimale effectieve/veilige dosis.

Nierinsufficiëntie
De maximale aanbevolen dosis bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie is verlaagd tot 3 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
De maximale aanbevolen dosis bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score ≥ 7) is verlaagd tot 3 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Langzame CYP2D6-metaboliseerders
Dosisaanpassingen tot de helft van de aanbevolen doses zijn nodig bij patiënten van wie bekend is dat ze langzame CYP2D6-metaboliseerders zijn. Er zijn verdere dosisaanpassingen nodig tot een kwart van de aanbevolen dosis voor bekende langzame CYP2D6-metaboliseerders die sterke of matige CYP3A4-remmers gebruiken (zie rubriek 4.5 en 5.2).

Dosisaanpassingen als gevolg van interacties
Bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-remmers/inductoren of sterke CYP2D6-remmers gebruiken, dient de dosis aangepast te worden. Als er wordt gestopt met de CYP3A4-remmer/inductor of CYP2D6-remmer, kan het zijn dat de dosis moet worden teruggebracht naar de originele dosis (zie rubriek 4.5). In het geval van bijwerkingen ondanks aanpassingen van de dosis RXULTI, dient de noodzaak van gelijktijdig gebruik van RXULTI en de CYP2D6-remmer of CYP3A4-remmer herbeoordeeld te worden.

Tabel 1: Aanpassingen van de dosis RXULTI bij patiënten die langzame CYP2D6-metaboliseerders zijn en voor gelijktijdig gebruik met CYP-remmers

Factoren	**Aangepaste dosis**
Langzame CYP2D6-metaboliseerders	
Bekende langzame CYP2D6-metaboliseerders	De helft van de aanbevolen dosis toedienen
Bekende langzame CYP2D6-metaboliseerders die sterke/matige CYP3A4-remmers gebruiken	Een kwart van de aanbevolen dosis toedienen
Patiënten die CYP2D6-remmers en/of CYP3A4-remmers gebruiken	
Sterke CYP2D6-remmers	De helft van de aanbevolen dosis toedienen
Sterke CYP3A4-remmers	De helft van de aanbevolen dosis toedienen
Sterke/matige CYP2D6-remmers met sterke/matige CYP3A4-remmers	Een kwart van de aanbevolen dosis toedienen

Patiënten die sterke CYP3A4-inductoren gebruiken
Als brexpiprazol gelijktijdig met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) wordt gebruikt bij een patiënt met een stabiele dosis brexpiprazol, is het noodzakelijk om de dagelijkse dosis brexpiprazol over een periode van 1 tot 2 weken stapsgewijs op te titreren tot tweemaal de aanbevolen dosis. Als op basis van de klinische respons daarna verdere dosisaanpassingen vereist zijn, kan de dosis verhoogd worden tot maximaal driemaal de aanbevolen dagelijkse dosis. De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 12 mg wanneer brexpiprazol gelijktijdig met sterke CYP3A4-inductoren wordt gebruikt. Het verdient de voorkeur om de dosis brexpiprazol te verdelen over 2 toedieningen per dag, omdat een eenmaaldaagse dosering leidt tot fluctuaties met hoge pieken en dalen (zie rubriek 4.5). CYP3A4-inductoren oefenen hun werking op een tijdsafhankelijke wijze uit. Het kan minstens 2 weken na het begin van de behandeling duren tot een maximaal effect wordt bereikt. Omgekeerd kan het na het stoppen van de behandeling minstens 2 weken duren tot de CYP3A4-inductie afneemt.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van brexpiprazol bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik
De filmomhulde tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de antipsychotische behandeling, kan het verscheidene dagen tot enige weken duren voordat verbetering van de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen tijdens deze gehele periode nauwkeurig te worden gevolgd.

Suïcide-ideatie en suïcidaal gedrag

Het optreden van suïcidaal gedrag is inherent aan psychotische stoornissen en stemmingswisselingen en is in sommige gevallen gemeld op een vroeg moment na instelling op een antipsychotische behandeling of overgang op een andere antipsychotische behandeling, waaronder behandeling met brexpiprazol (zie rubriek 4.8). Hoogrisicopatiënten dienen bij antipsychotische behandeling zorgvuldig in de gaten te worden gehouden.

Hart- en vaataandoeningen

Brexpiprazol is niet geëvalueerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct/ischemische hartziekte of klinisch significante hart- en vaatziekte, aangezien zulke patiënten werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken.

Brexpiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende hart- en vaatziekte (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartziekte, hartfalen of hartgeleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte, aandoeningen die patiënten predisponeren voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensiva) of hypertensie (waaronder versnelde of maligne).

QT-verlenging

Bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld, kan zich QT-verlenging ontwikkelen. In klinische onderzoeken zijn slechts enkele, niet-ernstige QT-verlengingen gemeld met brexpiprazol. Voorzichtigheid is geboden wanneer brexpiprazol wordt voorgeschreven bij patiënten met bekende hart- en vaatziekte, een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, verstoorde elektrolytenhuishouding of bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen waarvan wordt vermoed dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Veneuze trombo-embolie

Er zijn bij antipsychotische geneesmiddelen gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) gemeld. Omdat bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld zich vaak verworven risicofactoren voor VTE voordoen, dienen voorafgaand aan en tijdens de behandeling met brexpiprazol alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden vastgesteld en dienen er preventieve maatregelen te worden genomen.

Orthostatische hypotensie en syncope

Bijwerkingen gerelateerd aan orthostatische hypotensie kunnen onder meer duizeligheid, lichthoofdigheid en tachycardie zijn. Over het algemeen zijn deze risico's het hoogst aan het begin van de behandeling met antipsychotica en tijdens dosisescalatie. Patiënten met een verhoogd risico van deze bijwerkingen (bijv. ouderen) of met een verhoogd risico van het ontwikkelen van complicaties van hypotensie, zijn onder meer personen met dehydratie, hypovolemie, behandeling met antihypertensiva, voorgeschiedenis van hart- en vaatziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct, ischemie of hartgeleidingsstoornissen), voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ziekte, alsmede patiënten die niet eerder met antipsychotica zijn behandeld. Bij zulke patiënten dient een lagere aanvangsdosis en langzamere geleidelijke opbouw te worden overwogen en dienen de orthostatische vitale functies gemonitord te worden (zie rubriek 4.2).

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

Bij behandeling met antipsychotica, waaronder brexpiprazol, is melding gemaakt van een mogelijk fataal symptomencomplex, het zogenoemde neuroleptisch maligne syndroom (NMS) (zie rubriek 4.8). De klinische verschijnselen van NMS zijn hyperpyrexie, spierstijfheid, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, transpireren en hartritmestoornis). Verdere symptomen kunnen onder meer verhoogd creatinekinase, myoglobinurie (rabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn. Als er zich bij een patiënt klachten en symptomen ontwikkelen die wijzen op NMS, of als de patiënt onverklaarde hoge koorts vertoont zonder verdere klinische verschijnselen van NMS, dient er onmiddellijk met brexpiprazol te worden gestopt.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Extrapiramidale symptomen (waaronder acute dystonie) zijn bekende klasse-effecten van antipsychotica. Brexpiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van EPS.

Tardieve dyskinesie

Een syndroom met mogelijk irreversibele, onwillekeurige, dyskinetische bewegingen, kan ontstaan bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld. Hoewel de prevalentie van het syndroom het hoogst lijkt te zijn bij ouderen, met name oudere vrouwen, is het onmogelijk om aan het begin van antipsychoticumbehandeling afgaande op prevalentieschattingen te voorspellen welke patiënten het syndroom waarschijnlijk zullen ontwikkelen. Als er bij een met brexpiprazol behandelde patiënt klachten en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet worden overwogen om de dosis te verlagen of met de behandeling te stoppen. Deze symptomen kunnen na stopzetting van de behandeling tijdelijk verergeren of zelfs ontstaan.

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In placebogecontroleerde onderzoeken met enkele antipsychotica bij oudere patiënten met dementie was er een hogere incidentie van cerebrovasculaire bijwerkingen (cerebrovasculaire accidenten en transiënte ischemische aanvallen), waaronder overlijden, in vergelijking met proefpersonen die met placebo werden behandeld.

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

Brexpiprazol is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie en wordt niet aanbevolen voor de behandeling van oudere patiënten met dementie, vanwege een verhoogd risico van totale mortaliteit.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, in sommige gevallen extreem en geassocieerd met ketoacidose of hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die met atypische antipsychotica werden behandeld.

Risicofactoren die patiënten kunnen predisponeren tot ernstige complicaties, zijn onder meer obesitas en familiale voorgeschiedenis van diabetes.
Patiënten die worden behandeld met welk antipsychoticum dan ook, waaronder brexpiprazol, dienen gecontroleerd te worden op klachten en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakheid). De nuchtere plasmaglucosespiegel dient voor of vlak na het instellen van de antipsychoticumbehandeling te worden gecontroleerd. Tijdens langdurige behandeling dient de plasmaglucosespiegel regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole.

Gewichtstoename en dyslipidemie

Antipsychotica zoals brexpiprazol zijn in verband gebracht met metabole veranderingen, zoals gewichtstoename en dyslipidemie (zie rubriek 4.8). Er is een verhoogde frequentie van gewichtstoename waargenomen bij langere duur van de behandeling met brexpiprazol. Aan het begin van de behandeling dient het lipidenprofiel te worden beoordeeld. Klinische monitoring van het gewicht en lipidenprofiel wordt aanbevolen bij baseline en tijdens behandeling.

Epileptische aanvallen

Net als andere antipsychotica dient brexpiprazol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of aandoeningen die de aanvalsdrempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen. Tijdens het gebruik van brexpiprazol zijn epileptische aanvallen gemeld (zie rubriek 4.8).

Regeling van de lichaamstemperatuur

Verstoring van het vermogen van het lichaam om de lichaamskerntemperatuur te verlagen, is toegeschreven aan antipsychotica. Passende zorg wordt aanbevolen bij het voorschrijven van brexpiprazol bij patiënten die omstandigheden zullen ervaren die kunnen bijdragen aan een verhoging van de lichaamskerntemperatuur, bijv. intensieve lichaamsbeweging, blootstelling aan extreme hitte, het gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen met anticholinergische werking, of dehydratie.

Dysfagie

Motiliteitsstoornis van de slokdarm en aspiratie zijn in verband gebracht met het gebruik van antipsychotica. Brexpiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico van aspiratiepneumonie.

Impulscontrolestoornissen

Impulscontrolestoornissen, waaronder gokstoornis, zijn gemeld bij patiënten die met brexpiprazol werden behandeld. Patiënten kunnen tijdens het gebruik van brexpiprazol een verhoogde drang ervaren, met name om te gokken, en het onvermogen om deze drang te beheersen. Andere gemelde soorten drang zijn onder meer: compulsief seksueel gedrag, compulsief winkelen, eetbuien en ander impulsief en compulsief gedrag. Patiënten met een voorgeschiedenis van impulscontrolestoornissen kunnen een verhoogd risico lopen en dienen nauwgezet gemonitord te worden. Omdat patiënten dit gedrag mogelijk niet als abnormaal opmerken, is het voor voorschrijvers belangrijk om patiënten of hun verzorgers specifiek te vragen naar de ontwikkeling van nieuwe of toegenomen impulscontrolestoornissen of ander compulsief gedrag tijdens de behandeling met brexpiprazol. Er dient opgemerkt te worden dat impulscontrolesymptomen verband kunnen houden met de onderliggende ziekte; in enkele gevallen werd echter gemeld dat de drang stopte wanneer de dosis werd verlaagd of er met de medicatie werd gestopt. Compulsief gedrag dat niet herkend wordt, kan leiden tot schade voor de patiënt en anderen. Overweeg de dosis te verlagen of met de medicatie te stoppen als een patiënt dergelijke drang ontwikkelt tijdens het gebruik van brexpiprazol (zie rubriek 4.8).

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose

Leukopenie, neutropenie en agranulocytose (waaronder fatale gevallen) zijn gemeld tijdens behandeling met antipsychotica. Mogelijke risicofactoren voor leukopenie/neutropenie zijn onder meer pre-existent laag aantal witte bloedcellen (WBC) en voorgeschiedenis van geneesmiddel-geïnduceerde leukopenie/neutropenie. Bij patiënten met een pre-existent laag aantal WBC of een voorgeschiedenis van geneesmiddel-geïnduceerde leukopenie/neutropenie dient het volledig bloedbeeld frequent te worden gecontroleerd tijdens de eerste paar maanden van therapie en dient brexpiprazol te worden stopgezet bij het eerste teken van afname in WBC, bij afwezigheid van andere veroorzakende factoren. Patiënten met neutropenie dienen zorgvuldig gemonitord te worden op koorts of andere klachten of symptomen van infectie, en snel te worden behandeld als zulke klachten of symptomen optreden. Bij patiënten met ernstige neutropenie (absolute neutrofielentelling < 1.000/mm^3) dient te worden gestopt met brexpiprazol en de WBC te worden gevolgd tot herstel.

Prolactine

Brexpiprazol kan de prolactinespiegel verhogen. Verhogingen die samenhangen met behandeling met brexpiprazol zijn over het algemeen licht en kunnen tijdens de toediening afnemen, maar in zeldzame gevallen kan het effect tijdens toediening aanhouden (zie rubriek 4.8).

Lactose

RXULTI filmomhulde tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Brexpiprazol wordt hoofdzakelijk door CYP3A4 en CYP2D6 gemetaboliseerd.

De mate waarin andere geneesmiddelen van invloed kunnen zijn op brexpiprazol

CYP3A4-remmers
Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen), een krachtige remmer van CYP3A4, met een enkelvoudige orale dosis van 2 mg brexpiprazol verhoogde de AUC van brexpiprazol met 97 %, zonder verandering in de C_{max}. Op basis van resultaten van interactiestudies wordt dosisaanpassing tot de helft van de dosis brexpiprazol aanbevolen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4-remmers (itraconazol, ketoconazol, ritonavir en claritromycine).

CYP3A4-inductoren
Gelijktijdige toediening van rifampicine (600 mg tweemaal daags gedurende 12 dagen), een krachtige CYP3A4-inductor, met een enkelvoudige orale dosis van 4 mg brexpiprazol leidde tot een afname van respectievelijk ongeveer 31 % en 73 % in de C_{max} en AUC van brexpiprazol. Als brexpiprazol gelijktijdig met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine) wordt gebruikt, wordt de totale dagelijkse benodigde dosis brexpiprazol met ongeveer een factor drie verhoogd tot driemaal de aanbevolen dagelijkse dosis (zie rubriek 4.2). Eenmaaldaagse dosering terwijl CYP3A4-inductoren worden toegediend leidt tot fluctuaties met hoge pieken en dalen; daarom heeft tweemaal daagse dosering de voorkeur.

CYP2D6-remmers
Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis van 2 mg brexpiprazol met kinidine (324 mg/dag gedurende 7 dagen), een krachtige remmer van CYP2D6, verhoogde de AUC van brexpiprazol met 94 % zonder verandering in C_{max}. Op basis van resultaten van interactiestudies wordt dosisaanpassing tot de helft van de dosis brexpiprazol aanbevolen wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP2D6-remmers (kinidine, paroxetine en fluoxetine).

Op basis van schattingen uit de farmacokinetische populatieanalyse hebben normale CYP2D6-

metaboliseerders die zowel CYP3A4- als CYP2D6-remmers krijgen of langzame CYP2D6-metaboliseerders die sterke CYP3A4-remmers krijgen naar verwachting een 4-voudige tot 5-voudige verhoging van de brexpiprazolconcentraties, en wordt dosisaanpassing tot een kwart van de dosis voor deze personen aanbevolen (zie rubriek 4.2).

De mate waarin brexpiprazol van invloed kan zijn op andere geneesmiddelen

Op basis van resultaten van *in-vitro*-onderzoek is het onwaarschijnlijk dat brexpiprazol klinisch belangrijke farmacokinetische interacties veroorzaakt met geneesmiddelen die door cytochroom-P450-enzymen worden gemetaboliseerd. Brexpiprazol heeft geen invloed op de absorptie van geneesmiddelen die substraten zijn van de transporteiwitten van borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) en van P-glycoproteïne (P-gp).

Als brexpiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging of een verstoorde elektrolytenhuishouding veroorzaken, is voorzichtigheid geboden.

Als brexpiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de concentratie creatinekinase (CK) verhogen, dient het mogelijke additieve effect met door brexpiprazol geïnduceerde CK-verhoging in aanmerking genomen te worden.

Farmacodynamische interacties
Er is op dit moment geen informatie over farmacodynamische interacties van brexpiprazol. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven met andere geneesmiddelen. Aangezien de effecten van brexpiprazol primair het centraal zenuwstelsel betreffen, is voorzichtigheid geboden wanneer brexpiprazol wordt gebruikt in combinatie met alcohol of andere centraal werkende geneesmiddelen met overlappende bijwerkingen zoals sedatie (zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van brexpiprazol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Brexpiprazol wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (inclusief brexpiprazol) lopen het risico op bijwerkingen, waaronder extrapiramidale symptomen en/of onthoudingsverschijnselen, die na de bevalling in ernst en duur kunnen variëren. Er is melding gemaakt van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood en voedingsstoornis. Deze pasgeborenen dienen daarom zorgvuldig te worden gemonitord.

Borstvoeding

Het is niet bekend of brexpiprazol/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat brexpiprazol/metabolieten in de melk van ratten wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met brexpiprazol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Het effect van brexpiprazol op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Uit dieronderzoek is verminderde vruchtbaarheid bij vrouwelijke dieren gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Brexpiprazol heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, vanwege mogelijke effecten op het zenuwstelsel zoals sedatie en duizeligheid, wat vaak voorkomende bijwerkingen zijn (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst waargenomen bijwerkingen waren acathisie (5,6 %) en gewichtstoename (3,9 %).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De incidenties van de bijwerkingen van brexpiprazoltherapie staan in onderstaande tabel weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die gemeld werden in kortdurende placebogecontroleerde klinische fase 2- en 3-onderzoeken met relevante therapeutische doses (2 mg tot 4 mg).

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Niet bekend**
Immuunsysteem-aandoeningen		Rash	Angio-oedeem Urticaria Zwelling aangezicht	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Gewichtsstijging		
Psychische stoornissen			Zelfmoord-poging Zelfmoord-gedachte	Gokstoornis Impulsief gedrag Eetbuien Compulsief winkelen Compulsief seksueel gedrag
Zenuwstelsel-aandoeningen		Acathisie Duizeligheid Tremor Sedatie	Parkinsonisme	Insulten Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)
Hartaandoeningen				Elektrocardio-gram QT verlengd
Bloedvat-aandoeningen			Veneuze trombo-embolie (inclusief longembolie en diepe veneuze trombose) Orthostatische hypotensie	

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Hoesten	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Diarree Nausea Bovenbuikpijn	Tandcariës Flatulentie	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Rugpijn Pijn in extremiteit	Myalgie	Rabdomyolyse
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium				Geneesmiddel-ontwennings-verschijnselen-syndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Onderzoeken	Prolactine-gehalte in bloed verhoogd[1]	Creatinefosfo-kinasegehalte in bloed verhoogd	Bloeddruk verhoogd Gehalte triglyceriden in bloed verhoogd Leverenzymen verhoogd	

[1] De indeling van verhoogd bloedprolactine is gebaseerd op PCR-criteria (PCR: *Potentially clinically relevant*, mogelijk klinisch relevant) van > 1 × bovengrens van normaal (ULN).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapiramidale symptomen (EPS)
Acathisie was de vaakst gemelde EPS-gerelateerde bijwerking in de groep van brexpiprazol 2 mg/dag tot 4 mg/dag (5,6 %) in vergelijking met 4,5 % bij placebo, gevolgd door tremor (2,7 %) in vergelijking met 1,2 % bij placebo.
De incidenties van andere EPS-gerelateerde bijwerkingen die gemeld zijn in kortdurende, gecontroleerde onderzoeken zijn dyskinesie (0,4 %), extrapiramidale stoornis (1,8 %) en parkinsonisme (0,4 %).

Acathisie
Uit onderzoeken met een vaste dosis is een dosis-responsrelatie voor acathisie gebleken bij patiënten die werden behandeld met brexpiprazol, waarbij de frequentie toenam bij hogere doses. De incidentie van acathisie bedroeg in de groepen met 1 mg/dag, 2 mg/dag en 4 mg/dag brexpiprazol respectievelijk 3,0 % 4,6 % en 6,5 %, vergeleken met 5,2 % van de proefpersonen in de placebogroep.
De incidentie van acathisie in de kortdurende, gecontroleerde onderzoeken (5,4 %) was vergelijkbaar met de incidentie in de langdurige, open-label onderzoeken (5,7 %).

Suïcidaliteit
In kortdurende, gecontroleerde onderzoeken werden aan suïcidaliteit gerelateerde, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (*treatment emergent adverse events* - TEAE's) gemeld voor 8 proefpersonen (0,5 %, 2 ernstige voorvallen, 1 leidend tot stopzetting) in alle brexpiprazol-behandelingsgroepen en 3 proefpersonen (0,4 %, geen ervan ernstig) in de placebogroep. In langdurige, open-label onderzoeken werden aan suïcidaliteit gerelateerde TEAE's gemeld bij

23 proefpersonen (1,6 %). In totaal deed zich in het klinische ontwikkelingsprogramma van brexpiprazol voor schizofrenie één sterfgeval als gevolg van suïcide voor, maar dit hield naar oordeel van de onderzoeker geen verband met het geneesmiddel. In de postmarketingsituatie zijn spontane meldingen van voltooide suïcide en suïcidepoging gedaan.

QT-verlenging
In de kortdurende, gecontroleerde onderzoeken met brexpiprazol werden 3 TEAE's gerelateerd aan QT-verlenging gemeld in de 2 mg- tot 4 mg-groep (0,3 %) vergeleken met 3 TEAE's (0,5 %) gemeld voor proefpersonen die placebo kregen. De incidentie van TEAE's in langdurige onderzoeken was vergelijkbaar met die van de kortdurende onderzoeken.
De effecten van brexpiprazol in therapeutische (4 mg) en supratherapeutische (12 mg) doses op het QT-interval werden geëvalueerd bij proefpersonen met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en positief gecontroleerd (moxifloxacine) onderzoek met parallelle groepen. Subgroepanalyses uit dit onderzoek wezen erop dat de QT_c-verlenging groter was bij vrouwelijke proefpersonen dan bij mannen (zie rubriek 5.1).

Gewichtstoename
In kortdurende, gecontroleerde onderzoeken was het percentage proefpersonen met klinisch significante gewichtstoename (toename ≥ 7 % ten opzichte van baseline in lichaamsgewicht) in de brexpiprazol 2 mg/dag- tot 4 mg/dag-groep 9,1 %, vergeleken met 3,8 % in de placebogroep.
In het langdurige open-label onderzoek was het percentage proefpersonen met klinisch significante gewichtstoename (toename ≥ 7 % in lichaamsgewicht) op enig bezoekmoment 20,7 %, en 0,4 % van de proefpersonen stopte als gevolg van gewichtstoename. Bij proefpersonen met een gewichtstoename ten opzichte van baseline van ≥ 7 % nam het gewicht in de loop van de tijd toe, met een gemiddelde gewichtstoename van maximaal 10,2 kg in week 52. De gemiddelde verandering in lichaamsgewicht voor de gehele brexpiprazolgroep was in het langdurige open-label onderzoek 2,1 kg in week 52.

Prolactine
De incidentie van verhoogd bloedprolactine was 0,9 % in de 2 mg- tot 4 mg-brexpiprazolgroep, in vergelijking met 0,5 % bij placebo in kortdurende, gecontroleerde onderzoeken. In kortdurende onderzoeken werden bij vrouwen hogere frequenties van verhoogd prolactine (1,5 % tegenover 0,60 %) waargenomen dan bij mannen. Daarnaast waren de frequenties van prolactinestijgingen > 1 × ULN in de 2 mg- tot 4 mg-brexpiprazolgroep 13,7 % bij vrouwen tegenover 6,4 % bij placebo en 11,1 % bij mannen tegenover 10,3 % in de placebogroep.

Neuroleptisch maligne syndroom
Bij behandeling met brexpiprazol is melding gemaakt van een mogelijk fataal symptomencomplex, het zogenoemde neuroleptisch maligne syndroom (NMS) (zie rubriek 4.4).

Nausea
Voor nausea was de incidentie in de groep met 2 mg- tot 4 mg-brexpiprazol over het geheel genomen 2,3 % in de kortdurende, gecontroleerde onderzoeken, vergeleken met 2,0 % bij placebo; voor braken waren deze incidenties 1,0 % in de met brexpiprazol behandelde groep vergeleken met 1,2 % in de placebogroep.
In termen van verschillen tussen de geslachten werden bij vrouwen hogere frequenties van nausea (4,8 % *versus* 2,8 %) en van braken (4,6 % *versus* 1,4 %) waargenomen dan bij mannen, bij de met brexpiprazol behandelde proefpersonen in kortdurende onderzoeken. Bij proefpersonen die placebo kregen was de frequentie voor nausea 2,8 % voor mannen *versus* 3,2 % voor vrouwen, en voor braken was de frequentie 3,0 % voor mannen *versus* 2,6 % voor vrouwen (zie rubriek 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Maagspoeling en behandeling met een emeticum kan onmiddellijk na overdosering nuttig zijn. Bij overdosering dient een elektrocardiogram te worden opgenomen en indien verlenging van het QT-interval aanwezig is, dient hartbewaking te worden ingesteld.

In andere gevallen dient de behandeling van overdosering gericht te zijn op ondersteunende therapie, luchtwegverzekering, zuurstoftoevoer en beademing en behandeling van symptomen. Totdat de patiënt hersteld is, dient nauwgezet medisch toezicht en bewaking te worden voortgezet.

Oraal geactiveerde kool en sorbitol (50 g/240 ml), één uur na een orale dosis van 2 mg brexpiprazol toegediend, verlaagde de C_{max} en AUC van brexpiprazol met respectievelijk ongeveer 5 % tot 23 % en 31 % tot 39 %. Er is echter onvoldoende informatie beschikbaar over het therapeutisch potentieel van geactiveerde kool bij het behandelen van een overdosering van brexpiprazol.

Hoewel er geen informatie is over het effect van hemodialyse bij het behandelen van een overdosering van brexpiprazol, is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse nuttig is bij de behandeling van overdosering, aangezien brexpiprazol sterk aan plasmaeiwitten is gebonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX16

Werkingsmechanisme

Brexpiprazol is een atypisch antipsychoticum. Vermoedelijk wordt de farmacologie van brexpiprazol gemedieerd door een modulerende activiteit op de serotonine- en dopaminesystemen, die een partiële agonistische activiteit op serotonerge 5-HT_{1A}- en dopaminerge D_2-receptoren combineert met antagonistische activiteit op serotonerge 5-HT_{2A}-receptoren, met vergelijkbaar hoge affiniteiten voor al deze receptoren (Ki: 0,1 nM tot 0,5 nM). Brexpiprazol vertoont ook antagonistische activiteit op noradrenerge $\alpha_{1B/2C}$-receptoren met affiniteit in hetzelfde subnanomolaire Ki-bereik (Ki: 0,2 nM tot 0,6 nM).

Farmacodynamische effecten

Invloeden van genetische variatie op de farmacodynamische respons op brexpiprazol zijn niet onderzocht.

Effecten op het QT-interval
De effecten van brexpiprazol op het QT-interval werden geëvalueerd bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis. In de totale analyse verlengde brexpiprazol het QT_c-interval niet in klinisch relevante mate na therapeutische en supratherapeutische doses (4 mg/dag, n = 62, of 12 mg/dag, n = 53) en er werd geen correlatie gezien tussen brexpiprazolconcentraties en QT_c-verlenging.

Subgroepanalyses uit het grondige QT_c-onderzoek wezen erop dat de QT_c-verlenging groter was bij vrouwelijke proefpersonen dan bij mannen. In de brexpiprazol 4 mg/dag-groep was de maximale, voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in het QT_{cI}-interval 5,2 ms (90 %-BI: 1,5; 8,9) bij mannen (n = 48) en 15,0 ms (90 %-BI: 7,7; 22,3) bij vrouwen (n = 14) 6 uur na toediening. In de brexpiprazol 12 mg/dag-groep was de maximale, voor placebo gecorrigeerde gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in het QT_{cI}-interval 2,9 ms (90 %-BI: –1,2; 6,9) bij mannen (n = 40) 12 uur na toediening en 10,4 ms (90 %-BI: 2,7; 18,2) bij vrouwen (n = 13) 24 uur na toediening. Vanwege het kleinere aantal vrouwelijke dan mannelijke proefpersonen in het onderzoek kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van brexpiprazol bij de behandeling van volwassenen met schizofrenie werden onderzocht in twee multinationale en één regionaal (Japan), 6 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met vaste dosis (onderzoeken 1 tot 3), een multinationaal, 6 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met actieve referentie (quetiapine) en flexibele dosis (onderzoek 4), en één multinationaal, placebogecontroleerd, 52 weken durend onderhoudsonderzoek (onderzoek 5). Aan de onderzoeken namen 2.690 patiënten in de leeftijd van 18 jaar tot 65 jaar deel.

In onderzoeken 1, 2 en 3 werd brexpiprazol geleidelijk opgebouwd zoals beschreven in rubriek 4.2: 1 mg gedurende 4 dagen, gevolgd door 2 mg op dagen 5 tot 7. Op dag 8 werd voor sommige behandelingsgroepen de dosis verhoogd tot 4 mg.

Kortdurende onderzoeken
In de drie kortdurende onderzoeken met vaste dosis (onderzoeken 1, 2 en 3) werden de proefpersonen gerandomiseerd naar brexpiprazol 2 mg eenmaal daags, 4 mg eenmaal daags of placebo.

In onderzoek 4 werden de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van brexpiprazol beoordeeld in een flexibel dosisbereik van 2 mg/dag tot 4 mg/dag en 400 mg tot 800 mg quetiapine met verlengde afgifte (XR) voor gevoeligheid van de assay. In kortdurende onderzoeken werd het primaire werkzaamheidseindpunt gedefinieerd als de gemiddelde verandering vanaf baseline tot week 6 in totale scores op de *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), een lijst met meerdere items bestaande uit vijf factoren voor het evalueren van positieve symptomen, negatieve symptomen, gedesorganiseerde gedachten, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie.

Het voornaamste secundaire eindpunt in onderzoeken 1, 2 en 4 was de *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) van schizofrenie, een beoordeling door de clinicus van de ernst van de ziekte op 7 punten. De CGI-S werd ook in onderzoeken 3 en 5 als secundair eindpunt beoordeeld.

De effecten van brexpiprazol werden ook geëvalueerd aan de hand van een aantal van tevoren gespecificeerde secundaire eindpunten; de specifieke aspecten van symptomen van schizofrenie (PANSS *Positive Subscale score*, PANSS *Negative Subscale score*, PANSS *Excited Component* [PEC] score, PANSS Marder-factoren positief, negatief, gedesorganiseerde gedachten, ongecontroleerde vijandigheid/opwinding en angst/depressie), en analyses van respons (gedefinieerd als 30 % verbetering in totale PANSS-score in vergelijking met baseline of een CGI-I-score van 1 [zeer veel verbeterd] of 2 [veel verbeterd]).

De werkzaamheid werd aangetoond in onderzoek 1 voor zowel brexpiprazol 2 mg/dag als 4 mg/dag, en gerepliceerd in onderzoek 2 uitsluitend voor brexpiprazol 4 mg/dag en in onderzoek 3 uitsluitend voor brexpiprazol 2 mg/dag.

In het flexibele-dosisonderzoek 4 hadden proefpersonen in week 6 in de brexpiprazol-behandelingsgroep numeriek grotere verbeteringen op de totale PANSS-score dan de proefpersonen in de placebogroep, hoewel het verschil in week 6 geen statistische significantie bereikte voor de primaire werkzaamheidsanalyse ($p = 0{,}0560$; zie tabel 2). In hetzelfde onderzoek werd het actieve referentiemiddel, quetiapine XR toegevoegd uitsluitend voor assaygevoeligheid, gescheiden van placebo.

Tabel 2: Primaire werkzaamheidsresultaten voor 6 weken durende onderzoeken naar schizofrenie

Onderzoek	Behandelingsgroep	n	Primaire werkzaamheidsmaat: PANSS			
			Gemiddelde score bij baseline (SD)	KK-gemiddelde verandering vanaf baseline (SF)	KK-gemiddeld verschil[a, b] (95 %-BI)	p-waarde
1	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	180	95,85 (13,75)	−20,73 (1,55)	−8,72 (−13,1; −4,37)	< 0,0001
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	178	94,70 (12,06)	−19,65 (1,54)	−7,64 (−12,0; −3,30)	0,0006
	Placebo	178	95,69 (11,46)	−12,01 (1,60)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/dag)	179	96,30 (12,91)	−16,61 (1,49)	−3,08 (−7,23; 1,07)	0,1448
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	181	94,99 (12,38)	−20,00 (1,48)	−6,47 (−10,6; −2,35)	0,0022
	Placebo	180	94,63 (12,84)	−13,53 (1,52)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	113	96,55 (19,20)	−14,95 (2,00)	−7,32 (−13,04; −1,59)	0,0124
	Brexpiprazol (4 mg/dag)	109	96,39 (15,73)	−11,49 (2,10)	−3,86 (−9,71; 2,00)	0,1959
	Placebo	113	97,19 (19,27)	−7,63 (2,11)	--	--
4	Brexpiprazol (2 mg/dag tot 4 mg/dag)	150	97,82 (10,25)	−19,99 (1,51)	−4,1 (−8,2; 0,1)	0,0560
	Placebo	159	98,38 (10,30)	−15,93 (1,49)	--	--

SD standaarddeviatie
SF standaardfout
KK-gemiddeld kleinste-kwadraten-gemiddeld
BI Betrouwbaarheidsinterval
* Behandeling statistisch significant superieur ten opzichte van placebo
a Verschil (brexpiprazol min placebo) in kleinste-kwadraten-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, in week 6
b Het KK-gemiddelde, 95 %-BI en de p-waarden voor individuele onderzoeken werden als volgt afgeleid van een MMRM-analyse (*Mixed effect Model Repeat Measurement*, gemengd-effectmodel met herhaalde metingen): vaste effecten van locatie-, behandeling- en behandeling-per-bezoek-interactie, met baseline- en baseline-per-bezoek-interacties als covariaties. Er werd een niet-gestructureerde variantie-covariantiematrixstructuur gebruikt.

De primaire statistische analyse werd uitgevoerd met een MMRM-model met MAR-imputatie (*Missing At Random*, bij toeval ontbrekende gegevens). Resultaten van een sensitiviteitsanalyse met op placebo gebaseerde meervoudige imputatie (PMI) waren consistent met de primaire analyse.

Resultaten voor de (voornaamste) secundaire uitkomstparameter en aanvullende eindpunten ondersteunden het primaire eindpunt.

In onderzoek 1 werd ook statistisch significant grotere verbetering op de CGI-S, de voornaamste secundaire werkzaamheidsmaat, in week 6 aangetoond voor de dosisgroepen 2 mg/dag en 4 mg/dag in vergelijking met placebo. Wegens de testhiërarchie kan de grotere verbetering die voor zowel 2 mg/dag als 4 mg/dag op de CGI-S werd aangetoond, alleen als ondersteunend voor onderzoeken 2, 3 en 4 worden beschouwd (zie tabel 3).

Tabel 3: Voornaamste secundaire werkzaamheidsresultaten voor 6 weken durende onderzoeken naar schizofrenie

Onderzoek	Behandelingsgroep	n	Voornaamste secundaire werkzaamheidsmaat: CGI-S			
			Gemiddelde score bij baseline (SD)	KK-gemiddelde verandering vanaf baseline (SF)	KK-gemiddeld verschil[a] (95 %-BI)	p-waarde
1	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	181	4,90 (0,64)	−1,15 (0,08)	−0,33 (−0,56; −0,10)	0,0056
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	178	4,81 (0,64)	−1,20 (0,08)	−0,38 (−0,61; −0,15)	0,0012
	Placebo	181	4,84 (0,66)	−0,82 (0,09)	--	--
2	Brexpiprazol (2 mg/dag)	180	4,96 (0,65)	−0,99 (0,09)	−0,19 (−0,42; 0,05)	0,1269
	Brexpiprazol (4 mg/dag)*	183	4,85 (0,64)	−1,19 (0,08)	−0,38 (−0,62; −0,15)	0,0015
	Placebo	181	4,87 (0,61)	−0,81 (0,09)	--	--
3	Brexpiprazol (2 mg/dag)*	113	4,80 (0,78)	−0,84 (0,11)	−0,35 (−0,67; −0,03)	0,0308
	Brexpiprazol (4 mg/dag)	109	4,71 (0,75)	−0,64 (0,12)	−0,16 (−0,48; 0,17)	0,3461
	Placebo	113	4,73 (0,71)	−0,48 (0,12)	--	--
4	Brexpiprazol* (2 mg/dag tot 4 mg/dag)[b]	150	4,96 (0,59)	−1,21 (0,08)	−0,27 (−0,49; −0,06)	0,0142
	Placebo	159	4,94 (0,57)	−0,93 (0,08)	--	--

SD standaarddeviatie
SF standaardfout
KK-gemiddeld kleinste-kwadraten-gemiddeld
BI Betrouwbaarheidsinterval
* Behandeling statistisch significant superieur ten opzichte van placebo
a Verschil (brexpiprazol min placebo) in kleinste-kwadraten-gemiddelde verandering ten opzichte van baseline, in week 6
b Gemiddelde dosis 3,5 mg/dag

Onderzoek naar aanhouden van werkzaamheid
In onderzoek 5, een langdurig onderzoek opgezet voor het beoordelen van het aanhouden van het effect van brexpiprazol door het beoordelen van de verlenging van de tijd tot dreigend recidief van schizofrenie, werden patiënten met schizofrenie, die reageerden op behandeling met brexpiprazol 1 mg/dag tot 4 mg/dag, gestabiliseerd gedurende 12 weken tot 36 weken en daarna op dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar het voortzetten van de behandeling met de stabilisatiedosis brexpiprazol (n = 96) of naar het ontvangen van placebo (n = 104) gedurende 52 weken of tot het optreden van recidief.

In de primaire analyse van de tijd tot dreigend recidief vertoonden de met brexpiprazol behandelde patiënten een significant langere tijd tot recidief vergeleken met patiënten die placebo kregen ($p < 0,0001$). In week 52 verlaagde brexpiprazol (13,5 %) het risico van dreigend recidief met 71 % vergeleken met placebo (38,5 %). Tijdens de stabilisatie verbeterde brexpiprazol de klinische symptomen (zoals beoordeeld aan de hand van PANSS, CGI-S en CGI-I [analyse van covariantie - ANCOVA - *Last Observation Carried Forward* (laatste gemeten waarde geteld als eindpunt) - LOCF]) en het functioneren (zoals beoordeeld aan de hand van *Global Assessment of Functionin*g (GAF) [ANCOVA LOCF]). Deze verbeteringen hielden aan gedurende de 52 weken durende

dubbelblinde onderhoudsfase bij met brexpiprazol behandelde patiënten, terwijl de naar placebo gerandomiseerde patiënten een verslechtering vertoonden in PANSS-, CGI-S- en CGI-I-, en GAF-scores [ANCOVA LOCF]). Met brexpiprazol werden de symptoombeheersing en het functioneren beter aangehouden dan bij placebo.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek met brexpiprazol bij pediatrische patiënten van 13 jaar tot jonger dan 18 jaar oud (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Brexpiprazol wordt na toediening van de tablet geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties binnen 4,0 uur na toediening van een enkelvoudige dosis worden bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van de tabletformulering is 95,1 %. De steady-state-concentraties van brexpiprazol worden binnen 10 dagen tot 12 dagen van toediening bereikt. Toediening van een tablet van 4 mg brexpiprazol met een vetrijke standaardmaaltijd had geen significante invloed op de C_{max} of AUC van brexpiprazol. Na enkelvoudige en meervoudige eenmaaldaagse toediening nam de blootstelling aan brexpiprazol (C_{max} en AUC) evenredig met de toegediende dosis toe. Op basis van *in-vivo*-onderzoek is brexpiprazol noch een substraat, noch een remmer van effluxtransporteiwitten zoals *multi drug resistance* (MDR) 1 (P-gp) en BCRP.

Distributie

Het distributievolume van brexpiprazol na intraveneuze toediening is hoog (1,56 l/kg ± 0,418 l/kg), wat duidt op extravasculaire distributie. Brexpiprazol is in plasma in hoge mate eiwitgebonden (meer dan 99 %) aan serumalbumine en α1-zuur glycoproteïne, en de eiwitbinding ervan wordt niet beïnvloed door nier- of leverinsufficiëntie. Op basis van resultaten van *in-vitro*-onderzoek wordt de eiwitbinding van brexpiprazol niet beïnvloed door warfarine, diazepam en digitoxine.

Biotransformatie

Op basis *van in-vitro*-onderzoek naar metabolisme met behulp van recombinant humaan cytochroom-P450-enzymsysteem bleek het metabolisme van brexpiprazol hoofdzakelijk gemedieerd te worden door CYP3A4 en CYP2D6, leidend tot de vorming van oxidatieve metabolieten. Op basis van *in-vitro*-gegevens vertoonde brexpiprazol weinig of geen remming van andere CYP450-iso-enzymen. *In vivo* wordt het metabolisme van brexpiprazol hoofdzakelijk gemedieerd door CYP3A4 en CYP2D6, leidend tot de vorming van oxidatieve metabolieten, met slechts één in plasma aanwezige metaboliet, DM-3411, met meer dan 10 % plasmablootstelling.

Bij steady state maakt DM-3411 23,1 % tot 47,7 % van de blootstelling aan brexpiprazol (AUC) in plasma uit. Het dient opgemerkt te worden dat preklinisch *in-vivo*-onderzoek heeft aangetoond dat blootstellingen van de hersenen aan DM-3411 bij klinisch relevante plasmablootstellingen aan brexpiprazol onder de detectielimiet vielen. Daarom wordt DM-3411 niet geacht bij te dragen aan de therapeutische effecten van brexpiprazol.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis van [^{14}C]-gelabeld brexpiprazol werd ongeveer 24,6 % en 46 % van de toegediende radioactiviteit aangetroffen in respectievelijk de urine en de feces. Minder dan 1 % onveranderd brexpiprazol werd in de urine uitgescheiden en ongeveer 14 % van de orale dosis werd onveranderd in de feces aangetroffen. De schijnbare orale klaring van brexpiprazol-tablet na eenmaaldaagse toediening was 19,8 (± 11,4) ml/u/kg. Na meervoudige eenmaaldaagse toediening van

brexpiprazol is de terminale eliminatiehalfwaardetijd van brexpiprazol en de grootste metaboliet ervan, DM-3411, respectievelijk 91,4 uur en 85,7 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van brexpiprazol is dosisproportioneel en tijdsonafhankelijk na enkelvoudige dosis (0,2 mg tot 8 mg) en meervoudige doses (0,5 mg tot 4 mg) bij eenmaaldaagse toediening.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntengroepen

Leeftijd
Na toediening van een enkelvoudige dosis brexpiprazol (2 mg) vertoonden oudere proefpersonen (ouder dan 65 jaar) een vergelijkbare systemische blootstelling aan brexpiprazol (C_{max} en AUC) ten opzichte van volwassen proefpersonen (18 jaar tot 45 jaar; zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geslacht
Uit farmacokinetische populatieanalyse bleek het geslacht een statistisch significante covariatie. De blootstelling (AUC) aan brexpiprazol bij vrouwen was naar schatting 25 % hoger dan bij mannen (zie rubriek 4.8).

Etniciteit
Hoewel er geen specifiek farmacokinetisch onderzoek is gedaan, leverde farmacokinetische populatieanalyse geen aanwijzingen voor klinisch significante etnisch gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van brexpiprazol.

CYP2D6-genotype
Uit farmacokinetische populatieanalyse blijkt dat langzame CYP2D6-metaboliseerders een 47 % hogere blootstelling aan brexpiprazol hebben dan normale metaboliseerders (zie rubriek 4.2).

Roken
Op basis van onderzoek met humane leverenzymen *in vitro* is brexpiprazol geen substraat voor CYP1A2. Roken zou daarom geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van brexpiprazol.

Nierinsufficiëntie
Bij proefpersonen (n = 10) met ernstige nierinsufficiëntie (CL_{cr} < 30 ml/min) was de AUC van oraal brexpiprazol (enkelvoudige dosis van 3 mg) in vergelijking met overeenkomstige gezonde proefpersonen met 68 % verhoogd, terwijl de C_{max} onveranderd was. Voor patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring CL_{cr} < 60 ml/minuut) is de maximale aanbevolen dosis verlaagd tot 3 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Bij proefpersonen (n = 22) met uiteenlopende maten van leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen A, B en C) was de AUC van oraal brexpiprazol (enkelvoudige dosis van 2 mg) in vergelijking met overeenkomstige gezonde proefpersonen met 24 % verhoogd bij lichte leverinsufficiëntie, met 60 % verhoogd bij matige leverinsufficiëntie en onveranderd bij ernstige leverinsufficiëntie. Voor patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klassen B en C) is de maximale aanbevolen dosis verlaagd tot 3 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van brexpiprazol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De effecten die werden waargenomen bij onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen hadden hoofdzakelijk betrekking op de buitensporige farmacologische activiteit van brexpiprazol. Op basis van $AUC_{0\text{-}24\,u}$ bij de maximale aanbevolen dosis bij mensen (*maximum*

recommended human dose - MRHD) van 4 mg/kg konden geen veiligheidsmarges worden afgeleid bij zowel vrouwelijke als mannelijke ratten en apen.

Cardiovasculaire toxiciteit

In onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij mannelijke en vrouwelijke apen en onderzoek naar juveniele toxiciteit bij mannelijke en vrouwelijke honden verlaagde brexpiprazol de bloeddruk en verlengde het QT-interval na orale toediening in veiligheidsfarmacologisch onderzoek bij reuen die bij bewustzijn waren. Het effect van brexpiprazol op de bloeddrukverlaging wordt toegeschreven aan de verwachte blokkade van α1-adrenoreceptoren in perifere bloedvaten.

Genotoxiciteit, carcinogeniteit

In zowel *in-vitro*- als *in-vivo*-onderzoek vertoonde brexpiprazol geen genotoxisch vermogen bij klinisch relevante blootstellingen. Oraal toegediend brexpiprazol verhoogde niet de incidentie van tumoren in een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij zowel mannelijke als vrouwelijke ratten en bij mannelijke muizen bij blootstellingen tot 4,4 keer en 3,1 keer zo hoog als de MRHD. Bij vrouwelijke muizen werd een verhoogde incidentie van borstklieradenocarcinoom en adenosquameus carcinoom, en pars-distalisadenoom van de hypofyse waargenomen bij vergelijkbare of zelfs lagere klinisch relevante blootstellingen. Deze door prolactine gemedieerde endocriene tumoren werden ook met andere antipsychotica bij knaagdieren waargenomen en de klinische relevantie ervan is niet bekend.

Reproductietoxiciteit

Na orale toediening had brexpiprazol geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten, maar verlengde de diëstrus en verminderde de vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten bij vergelijkbare of zelfs lagere blootstellingsniveaus dan klinisch bereikte blootstellingen bij de MRHD. Significant verhoogd pre-implantatieverlies werd waargenomen bij 4,1 keer de klinische blootstelling bij de MRHD. In embryofoetaal onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit was brexpiprazol niet teratogeen in oraal behandelde ratten tot blootstellingsniveaus (op basis van gegevens bij niet-drachtige ratten) die klinisch worden bereikt bij de MRHD. Bij konijnen werden wervelmisvormingen gezien bij 3 foetussen uit 2 worpen bij voor het moederdier toxische orale brexpiprazoldoses overeenkomend met blootstelling aan ongeveer 16,5 keer de klinische blootstelling bij de MRHD.

Groeivertraging, vertraagde fysieke ontwikkeling en verminderde levensvatbaarheid van de nakomelingen werden waargenomen bij maternaal toxische doses brexpiprazol in een pre-/postnataal onderzoek naar ontwikkelingstoxiciteit met ratten die het middel oraal kregen toegediend.

Na orale toediening bij drachtige ratten werd overdracht van brexpiprazol op foetussen en de melk aangetoond bij concentraties die over het algemeen vergelijkbaar waren met niveaus die in maternaal bloed worden gezien.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Brexpiprazol is zeer persistent en zeer bioaccumulerend, maar niet toxisch voor het milieu: mogelijke verrijking van brexpiprazol in voedselketens op land kan een reden tot zorg zijn (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactose-monohydraat
Maiszetmeel

Microkristallijne cellulose
Hydroxypropylcellulose met lage substitutiegraad
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat
Gezuiverd water

Tabletomhulling

Hypromellose
Talk
Titaandioxide

RXULTI 0,25 mg filmomhulde tabletten
IJzeroxide E172 (geel, rood, zwart)

RXULTI 0,5 mg filmomhulde tabletten
IJzeroxide E172 (geel, rood)

RXULTI 1 mg filmomhulde tabletten
IJzeroxide E172 (geel)

RXULTI 2 mg filmomhulde tabletten
IJzeroxide E172 (geel, zwart)

RXULTI 3 mg filmomhulde tabletten
IJzeroxide E172 (rood, zwart)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

RXULTI 0,25 mg en 0,5 mg filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten in aluminium/PVC-blisterverpakkingen.

RXULTI 1 mg filmomhulde tabletten
10, 28 of 56 filmomhulde tabletten in aluminium/PVC-blisterverpakkingen.

RXULTI 2 mg, 3 mg en 4 mg filmomhulde tabletten
28 of 56 filmomhulde tabletten in aluminium/PVC-blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3).
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RXULTI 0,25 mg filmomhulde tabletten
EU/1/18/1294/001 (28 filmomhulde tabletten)

RXULTI 0,5 mg filmomhulde tabletten
EU/1/18/1294/002 (28 filmomhulde tabletten)

RXULTI 1 mg filmomhulde tabletten
EU/1/18/1294/003 (10 filmomhulde tabletten)
EU/1/18/1294/004 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/18/1294/008 (56 filmomhulde tabletten)

RXULTI 2 mg filmomhulde tabletten
EU/1/18/1294/005 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/18/1294/009 (56 filmomhulde tabletten)

RXULTI 3 mg filmomhulde tabletten
EU/1/18/1294/006 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/18/1294/010 (56 filmomhulde tabletten)

RXULTI 4 mg filmomhulde tabletten
EU/1/18/1294/007 (28 filmomhulde tabletten)
EU/1/18/1294/011 (56 filmomhulde tabletten)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.